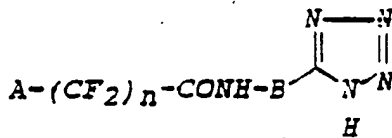




<p>(51) Internationale Patentsklassifikation ⁵ : C07D 257/04, A61K 31/41</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 92/1124 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 9. Juli 1992 (09.07.9)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP91/02390 (22) Internationales Anmeldedatum: 12. Dezember 1991 (12.12.91) (30) Prioritätsdaten: P 40 40 619.9 19. Dezember 1990 (19.12.90) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER MANNHEIM GMBH [DE/DE]; Sandhoferstr. 116, D-6800 Mannheim 31 (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : WOLFF, Hans, Peter [DE/DE]; Rebenweg 24, D-6945 Hirschberg-Großsachsen (DE). HECK, Reinhard [DE/DE]; Ulmenweg 12, D-6718 Grünstadt 3 (DE). KUEHNLE, Hans-Frieder [DE/DE]; Silcher Weg 6, D-6940 Weinheim (DE). FREUND, Peter [DE/DE]; Danziger Str. 5A, D-6834 Ketsch (DE).</p>		<p>(74) Anwälte: WEBER, Manfred usw. ; Boehringer Mannheim GmbH, Sandhoferstr. 116, D-6800 Mannheim 31 (DE) (81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, B (europäisches Patent), BG, BR, CA, CH (europäisches Patent), CS, DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KI LU (europäisches Patent), MC (europäisches Patent) NL (europäisches Patent), NO, PL, RO, SE (europäisches Patent), SU⁺, US. Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.</p>
<p>(54) Title: NOVEL ALIPHATIC AMIDES, PROCESS FOR PRODUCING THEM AND MEDICAMENTS CONTAINING THESE COMPOUNDS</p>		
<p>(54) Bezeichnung: NEUE ALIPHATISCHE AMIDE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG SOWIE ARZNEIMITTEL, DIE DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTEN</p>		
<div style="text-align: center;">  <p style="text-align: right;">(I)</p> </div>		
<p style="text-align: center; font-weight: bold; font-size: 1.2em;">BEST AVAILABLE COPY</p>		
<p>(57) Abstract</p> <p>Compounds of formula (I) in which: A is fluorine or hydrogen, n is an integer between 1 and 10; and B is a saturated or unsaturated, straight or branched chain alkylene group with 1 to 12 carbon atoms; and the physiologically acceptable salts, process for producing them and their use as a medicament in the treatment of diabetes, prediabetes and maturity diabetes.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Verbindungen der Formel (I), in welcher A Fluor oder Wasserstoff, n eine ganze Zahl zwischen 1 und 10 und B eine gesättigte oder ungesättigte, geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen bedeutet, sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes, Prädiabetes und Altersdiabetes.</p>		

+ BESTIMMUNGEN DER "SU"

Die Bestimmung der "SU" hat Wirkung in der Russischen Föderation. Es ist noch nicht bekannt, ob solche Bestimmungen in anderen Staaten der ehemaligen Sowjetunion Wirkung haben.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

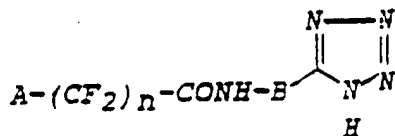
Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	ES	Spanien	ML	Mali
AU	Australien	FI	Finnland	MN	Mongolei
BB	Barbados	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BE	Belgien	GA	Gabon	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BG	Bulgarien	GN	Guinea	NO	Norwegen
BJ	Benin	GR	Griechenland	PL	Polen
BR	Brasilien	HU	Ungarn	RO	Rumänien
CA	Kanada	IT	Italien	SD	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SE	Schweden
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SU+	Soviet Union
CI	Côte d'Ivoire	LJ	Liechtenstein	TD	Tschad
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	TC	Togo
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DE	Deutschland	MC	Monaco		
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		

Neue aliphatische Amide, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten

In der Patentanmeldung US 4764-623-A sind Anilide von Perfluoralkansäuren beschrieben, die antidiabetische Eigenschaften besitzen und insbesondere an genetisch diabetischen Tiermodellen für den insulinresistenten Typ-II-Diabetes sowohl anti-hyperglykämisch als auch anti-hyperinsulinämisch wirksam sind.

Überraschend wurde nun gefunden, daß bestimmte aliphatische Amide von Perfluoralkansäuren eine erheblich höhere anti-hyperglykämische und anti-hyperinsulinämische Wirksamkeit besitzen und somit vorteilhaft in wesentlich geringerer Dosis verabreicht werden können. Die geringere Belastung des Organismus durch pharmakologisch wirksame Substanzen bei gleicher Wirksamkeit stellt für die Dauertherapie, wie sie bei Diabetes mellitus erforderlich ist, eine wesentliche Verbesserung des Standes der Technik dar. Gegenstand der Anmeldung sind daher neue aliphatische Amide von Perfluoralkansäuren der allgemeinen Formel I



(I),

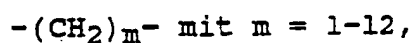
in welcher

- A Fluor oder Wasserstoff,
n eine ganze Zahl zwischen 1 und 10 und
- B eine gesättigte oder ungesättigte, geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatome bedeutet,
sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze,

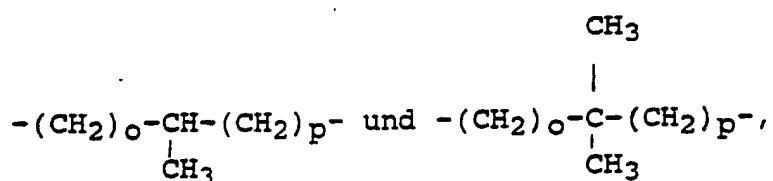
ihre Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes, Prädiabetes und insbesondere zur Behandlung von Altersdiabetes. Zusätzlich zeigen die Substanzen eine ausgeprägte lipidsenkende Wirkung und eignen sich daher auch zur Behandlung von Fettstoffwechselerkrankungen.

Unter Alkylengruppen B sind insbesondere die folgenden zu verstehen:

- a) als gesättigte, unverzweigte Reste:

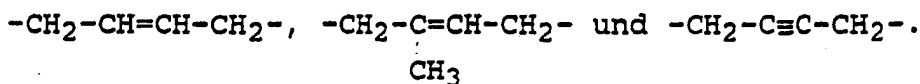


- b) als gesättigte, verzweigte Reste:



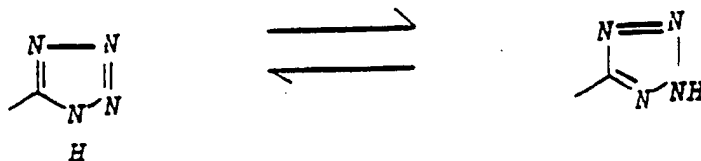
wobei o und p ganze Zahlen bedeuten, deren Summe zwischen 0 und 11 beträgt,

c) als ungesättigte, verzweigte oder unverzweigte Reste:



Als physiologisch unbedenkliche Salze kommen insbesondere Alkali-, Erdalkali- oder Ammoniumsalze (sowie gegebenenfalls Salze mit blutzuckersenkenden Biguaniden) infrage.

Es ist bekannt, daß der 1H-Tetrazol-5-yl-Rest leicht zum 2H-Tetrazol-5-yl-Rest tautomerisieren kann:



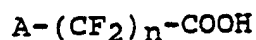
Der in dieser Anmeldung verwendete Begriff 1H-Tetrazol-5-yl soll daher auch die tautomere Form 2H-Tetrazol-5-yl mit umfassen.

Gegenstand der Erfindung sind weiterhin Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, indem man in an sich bekannter Weise ein Amin der allgemeinen Formel II



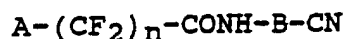
in welcher B die oben angegebene Bedeutung besitzt,

zunächst mit reaktiven Derivaten von Carbonsäuren der allgemeinen Formel III



(III),

in welcher A und n die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, zu Verbindungen der allgemeine Formel IV



(IV),

umsetzt und diese dann durch Erhitzen mit Natriumazid in die gewünschten Verbindungen der allgemeinen Formel I überführt.

Als reaktive Derivate der Carbonsäuren III kommen z.B. Halogenide, Azide oder reaktive Ester infrage, insbesondere die Säurechloride. Die Umsetzung von Carbonsäurechloriden aus Carbonsäuren der allgemeinen Formel III mit Verbindungen der allgemeinen Formel II erfolgen zweckmäßig unter Zusatz säurebindender Mittel, wie z.B. Alkaliacetat, Natriumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat. Diese Funktion kann aber auch von organischen Basen wie z.B. Pyridin oder Triethylamin übernommen werden, wobei als inertes Lösungsmittel z.B. Ether, Methylenchlorid, Dioxan oder ein Überschuß des tertiären Amins dient. Bei Einsatz anorganischer Säurebinder verwendet man als Reaktionsmedium z.B. Ethanol, Butanon-2, Dimethylformamid oder wässrige Gemische daraus.

Die Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel IV mit Natriumazid wird in einem hochsiedenden polaren Lösungsmittel wie z.B. N-Methylpyrrolidon, bei höheren Temperaturen vorzugsweise bei 100-200°C, durchgeführt.

Zur Herstellung von Arzneimittel werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I in an sich bekannter Weise mit geeigneten pharmazeutischen Trägersubstanzen, Aroma-, Geschmacks- und Farbstoffen gemischt und beispielsweise als Tabletten oder Dragees ausgeformt oder unter Zugabe ent-

sprechender Hilfsstoffe in Wasser oder Öl, wie z.B. Olivenöl, suspendiert oder gelöst.

Die Substanzen der allgemeinen Formel I können in flüssiger oder fester Form oral und parenteral appliziert werden. Als Injektionsmedium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, welches die bei Injektionslösungen üblichen Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler und/oder Puffer enthält. Derartige Zusätze sind z.B. Tartrat- oder Borat-Puffer, Ethanol, Dimethylsulfoxid, Komplexbildner (wie Ethylendiamintetraessigsäure), hochmolekulare Polymere (wie flüssiges Polyethylenoxid) zur Viskositätsregulierung oder Polyethylen-Derivate von Sorbitanhydriden.

Feste Trägerstoffe sind z.B. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäure, höhermolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), Gelatine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette oder feste hochmolekulare Polymere (wie Polyethylenglykole). Für die orale Applikation geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls Geschmacks- und Süßstoffe enthalten.

Die verabreichte Dosierung hängt vom Alter, der Gesundheit und dem Gewicht des Empfängers, dem Ausmaß der Krankheit, der Art gleichzeitiger gegebenenfalls durchgeführter weiterer Behandlungen, der Häufigkeit der Behandlungen und der Art der gewünschten Wirkung ab. Üblicherweise beträgt die tägliche Dosis der aktiven Verbindung 0.1 bis 50 mg/kg Körpergewicht. Normalerweise sind 0.5 bis 40 und vorzugsweise 1.0 bis 20 mg/kg/Tag in einer oder mehreren Anwendungen pro Tag wirksam, um die gewünschten Resultate zu erhalten.

Beispiel 1

2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-pentadecafluoro-N-[4-(1H-tetrazol-5-yl)butyl]octanamid

Ein Gemisch von 21.0 g (0.05 mol) Perfluorooctansäure, 7.8 g (0.08 mol) 5-Aminovaleriansäurenitril, 8.5 ml (0.61 mol) Triethylamin und 100 ml Toluol werden unter Rühren tropfenweise mit 6.5 ml (0.71 mol) Phosphoroxychlorid so versetzt, daß die Innentemperatur nicht über 60°C ansteigt. Dann erhitzt man noch 2 h auf Rückflußtemperatur, dampft das Toluol ab und schüttelt den Rückstand mit einem Gemisch von Essigester und 1 N Salzsäure. Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird mit Isohexan verrieben. Man erhält 19.2 g (76 % d.Th.) 5-(2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-Pentadecafluorooctan-amido)valeriansäurenitril, Fp. 60-63°C.

18.5 g (37.4 mmol) dieses Nitrils werden in 250 ml 1-Methylpyrrolidon gelöst und unter Rühren mit 7.3 g (112.2 mmol) Natriumazid und 7.7 g (56 mmol) Triethylammoniumchlorid versetzt. Dann erhitzt man 5 Stunden auf 150°C. Anschließend wird das Gemisch im Hochvakuum eingedampft und der Rückstand in 1 N Natronlauge gelöst. Die alkalische Lösung wird mit Ether gewaschen und angesäuert. Der abgeschiedene Niederschlag wird abgetrennt, getrocknet und aus einem Gemisch von Essigsäureethylester und Isohexan umkristallisiert. Man erhält 12.9 g (64 % d.Th.) der Titelverbindung, Fp. 144-146°C.

In analoger Weise werden die folgenden Verbindungen hergestellt:

1. 2,2,2-Trifluoro-N-[10-(1H-tetrazol-5-yl)decyl]acetamid
2. 2,2,3,3,4,4,4-Heptafluoro-N-[10-(1H-tetrazol-5-yl)-decyl]-butanamid
3. 2,2,3,3,4,4,5,5,5-Nonafluoro-N-[4-(1H-tetrazol-5-yl)-butyl]pentanamid
4. 2,2,3,3,4,4,5,5,5-Nonafluoro-N-[8-(1H-tetrazol-5-yl)-octyl]pentanamid
5. 2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,7-Tridecafluoro-N-[4-(1H-tetrazol-5-yl)butyl]heptanamid
6. 2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,9-Heptadecafluoro-N-[4-(1H-tetrazol-5-yl)butyl]nonanamid
7. 2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-Eicosafluoro-N-[2-(1H-tetrazol-5-yl)ethyl]undecanamid
8. 2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-Tetradecafluoro-N-[4-(1H-tetrazol-5-yl)butyl]octanamid
9. 2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-Pentadecafluoro-N-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)ocatanamid
10. 2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-Pentaecafluoro-N-[2-(1H-tetrazol-5-yl)ethyl]octanamid; Fp = 183-184° C
11. 2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-Pentadecafluoro-N-[3-(1H-tetrazol-5-yl)propyl]octanamid; Fp = 168° C
12. 2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-Pentadecafluoro-N-[6-(1H-tetrazol-5-yl)hexyl]octanamid

13. 2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-Pentadecafluoro-N-[10-(1H-tetrazol-5-yl)decyl]octanamid
14. 2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-Pentadecafluoro-N-[2-(1H-tetrazol-5-yl)-2-methylethyl]octanamid
15. 2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-Pentadecafluoro-N-[4-(1H-tetrazol-5-yl)-4-methylbutyl]octanamid
16. 2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-Pentadecafluoro-N-[4-(1H-tetrazol-5-yl)-4,4-dimethylbutyl]octanamid
17. 2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-Pentadecafluoro-N-[4-(1H-tetrazol-5-yl)-2-butenyl]octanamid
18. 2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-Pentadecafluoro-N-[4-(1H-tetrazol-5-yl)-2-butinyl]octanmaid

Versuchsbericht:

Die Wirksamkeit der beschriebenen Substanz(en) bezüglich Blutglukose- und Insulin-Konzentrationssenkung im Blut wurde mit folgendem Modell, ob/ob-Maus, nachgewiesen.

Männliche C57BL/6J ob/ob-Mäuse wurden im Alter von 6-8 Wochen von Harlan Olac Ltd., Blackthorn, England bezogen. Für die Untersuchung wurden Tiere mit einem Alter von 12-14 Wochen verwendet; die Unterbringung der Tiere erfolgte zu fünf in einem Käfig unter Standardbedingungen. Zu Versuchsbeginn wurden die Tiere gewogen und 5 µl Blut via kupieren der Schwanzspitze gewonnen. Das gewonnene Blut wurde sofort 1:51 mit Hämolyse-Reagenz von Boehringer Mannheim GmbH Deutschland (Digitonin 0.04 M, Maleinimid > 1.0 M, gelöst in aqua dest.) verdünnt. Anschließend wurde die Blutglukose mit Hilfe der Testkombination Gluko-quant Glukose von Boehringer Mannheim

GmbH Deutschland (UV-Test, Hexokinase-Methode nach F. H. Schmidt, Klin. Wschr. 39, 1244, 1961) mit einem EPOS Analyser 5060, Eppendorf Gerätebau, Hamburg, bestimmt. In die Untersuchung wurden Tiere mit einer Blutglukose-Konzentration von mindestens 250 mg/dl einbezogen. 10 Tiere der Kontrollgruppe erhielten nur den Lösungsvermittler Methylcellulose (1 % w/v), 10 Tiere der Substanzgruppe eine Dosis von 100 mg/kg. Am 5. Tag der Substanzapplikation wurden die Tiere nochmals gewogen und Blut für die Blutglukose-Bestimmung, wie oben beschrieben, gewonnen. Für die Insulin-Bestimmung wurde ein entsprechendes Blutvolumen nach Dekapitation und Durchtrennung der Karotiden erhalten. Nach mindestens 10minütigem Ruhen des erhaltenen Blutes wird es bei Raumtemperatur, 10 min und 9.000 x g zentrifugiert. Das Serum wird bis zur Bestimmung der Insulin-Konzentration mittels eines kommerziell erhältlichen Insulinradioimmunoassays der Firma Pharmacia-Diagnostiks AB, Uppsala, Schweden (Pharmacia-Insulin-RIA 100) bei -20° C aufbewahrt.

Wie der Tabelle zu entnehmen ist, zeigten die ob/ob-Mäuse, die nur 1 %ige Methylcellulose erhielten, nahezu keine Veränderungen der Blutglukose-Konzentrationen am 5. Tag der Applikation, wohingegen die Blutglukose-Konzentration der mit 100 mg/kg Substanz versehenen Gruppe auf etwa 110 mg/dl gesenkt wurden. Die Insulin-Konzentrationen der Substanzgruppe wurden auf normoinsulinämische Werte gesenkt.

Wirkung von Substanz A und einem Perfluoranilid auf die Blutglukose und Insulinkonzentrationen bei ob/ob-Mäusen, $\bar{x} \pm \text{SEM}$, $n=10$

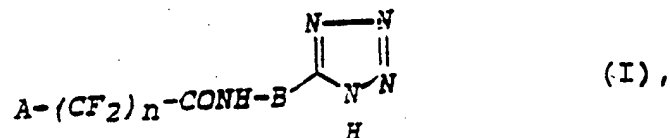
	A (Bsp. 1)		Perfluoranilid (B)		Kontrolle	
	1.Tag	5.Tag	1.Tag	5.Tag	1.Tag	5.Tag
Blut-glukose [mg/100 ml]	262 \pm 13	111 \pm 4	264 \pm 25	129 \pm 6	259 \pm 11	223 \pm 19
Insulin [μ U/ml]		13 \pm 25		100 \pm 24		373 \pm 44

A = Verbindung des Beispiels 1

B = Perfluoranilid (Beispiel 2 aus US-A-4,764,623

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I



in welcher

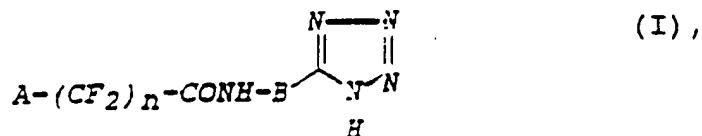
A Fluor oder Wasserstoff,

n eine ganze Zahl zwischen 1 und 10 und

B eine gesättigte oder ungesättigte, geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatome bedeutet,

sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze.

2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I,



in welcher

A Fluor oder Wasserstoff,

n eine ganze Zahl zwischen 1 und 10 und

B eine gesättigte oder ungesättigte, geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatome bedeutet,

sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze,

dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise ein Amin der Formel II



in welcher B die oben angegebene Bedeutung besitzt,

zunächst mit reaktiven Derivaten von Carbonsäuren der allgemeinen Formel III



in welcher A und n die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, zu Verbindungen der allgemeine Formel IV



umsetzt und diese dann durch Erhitzen mit Natriumazid in die gewünschten Verbindungen der allgemeinen Formel I überführt,

und anschließend gewünschtenfalls die erhaltenen Verbindungen in physiologisch unbedenkliche Salze umwandelt.

3. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß Anspruch 1, neben üblichen Träger- und Hilfsstoffen.
4. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 als Antidiabetica.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP 91/02390

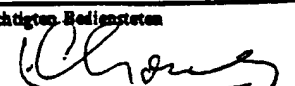
I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ⁶ According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and		
Int. CL. ⁵ C 07 D 257/04; A 61 K 31/41		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System	Classification Symbols	
Int. Cl. ⁵	C 07 D; A 61 K	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹		
Category ⁹	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
A	US, A, 4764623 (K.L. KEES) 16 August 1988, (cited in the application) see abstract and claims	1-4
--		
A	EP, A, 0356989 (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 7 March 1990, see claims	1-4

<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>¹⁰ Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search		Date of Mailing of this International Search Report
10 March 1992 (10.03.92)		25 March 1992 (25.03.92)
International Searching Authority		Signature of Authorized Officer
European Patent Office		

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO. EP 9102390
SA 54055

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 10/03/92

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A-4764623	16-08-88	None	
EP-A-0356989	07-03-90	DE-A- 3829431	01-03-90
		AU-A- 4025189	08-03-90
		CN-A- 1045780	03-10-90
		JP-A- 2108677	20-04-90
		US-A- 5037990	06-08-91

I. KLASSEFIZIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen alle anzugeben) ⁶		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der		
Int.Kl. 5 C07D257/04; A61K31/41		
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE		
Recherchiertes Mindestprüfstoff ⁷		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int.Kl. 5	C07D ; A61K	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸		
III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN ⁹		
Art. ⁹	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
A	US,A,4 764 623 (K.L. KEES) 16. August 1988 in der Anmeldung erwähnt siehe Zusammenfassung und Ansprüche	1-4
A	EP,A,0 356 989 (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 7. März 1990 siehe Ansprüche	1-4
<p>¹⁰ Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie angeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benennung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis der der Erfindung zugrundeliegenden Prinzipien oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
IV. BESCHENIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Abschließendes Datum des internationalen Recherchenberichts	
10. MAERZ 1992	25.03.92	
Internationale Recherchenbehörde	Unterschrift des bevollmächtigten Repräsentanten	
EUROPAISCHES PATENTAMT	CHOULY J. 	

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG

EP 9102390
SA 54055

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 10/03/92.
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

10/03/92

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US-A-4764623	16-08-88	Keine	
EP-A-0356989	07-03-90	DE-A- 3829431	01-03-90
		AU-A- 4025189	08-03-90
		CN-A- 1045780	03-10-90
		JP-A- 2108677	20-04-90
		US-A- 5037990	06-08-91

EPO FORM P0473

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)